

## HEPATOPATIA PÓS-TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI PELO HYCANTHONE. II — REGISTRO DE UM CASO DE ÓBITO APÓS 30 DIAS

Persio GODOY (1), Maurício Café de OLIVEIRA (1), Pedro RASO (2),  
Roberto Pedercini MARINHO (1) e Jayme NEVES (3)

### RESUMO

Os Autores analisam, do ponto de vista anátomo-clínico, um caso de esquistossomose mansoni tratado com hycanthone, em que se desenvolveu insuficiência hepática grave e ocorreu o óbito 30 dias após o tratamento. A sintomatologia clínica surgiu 7 horas após a injeção intramuscular de 1,45 ml (2,5 mg/kg) do medicamento, inicialmente com vômitos, seguidos de icterícia, astenia, hiporexia, febrícula, alterações do estado psíquico, hálito hepático, distensão abdominal, ascite, hematêmese, melena, coma e óbito. No parênquima hepático, retirado logo após a morte, constatou-se quadro de hepatite tóxica grave com fenômenos regressivos intensos e tentativas de regeneração dos hepatócitos, e com subversão da arquitetura lobular. Os fenômenos inflamatórios e a neoformação conjuntiva foram pouco pronunciados. Analisam, também, alguns fatores que possam ter concorrido para a exuberância e a gravidade da fenomenologia tóxica, especialmente implicando uso de anovulatórios previamente ao tratamento específico da esquistossomose, sem, todavia, excluir a coparticipação de hepatite vírica questionável.

### INTRODUÇÃO

Em trabalho anterior, tivemos a oportunidade de descrever um caso de forma hepática da esquistossomose mansoni que, após o tratamento com hycanthone, apresentou insuficiência hepática grave, seguida de coma e morte, esta ocorrida no 6.º dia de evolução (MARINHO & col.<sup>9</sup>).

A experiência tem mostrado que a maioria dos esquistossomóticos de formas agudas graves ou toxêmicas tolera bem a medicação, não apresentando eles reações colaterais de monta<sup>5, 11, 14, 15</sup>. Em outros, entretanto, o tratamento pelo hycanthone, não raro, se faz acompanhar de efeitos colaterais, geralmen-

te leves, caracterizados por alterações eletrocardiográficas<sup>8, 17, 18</sup> fugazes e por distúrbios gastrintestinais pouco pronunciados<sup>14, 15</sup>. Todavia, em certos pacientes estas alterações têm sido mais intensas e mais duradouras, chegando, em determinados casos, a alarmar o médico assistente<sup>2, 8, 10, 11, 14</sup>.

O objetivo desta comunicação consiste em reafirmar que a inocuidade do hycanthone, propalada por vários Autores, deve ser considerada com reservas, principalmente quando se propõe o seu emprego em tratamento de massa. Comprova este fato o presente caso, que se refere a uma paciente de 20

Trabalho do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal, da Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da U.F.M.G. e da Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

- (1) Professores Assistentes
- (2) Professor Adjunto
- (3) Professor Titular

anos e que, embora exibisse esquistossomose oligossintomática, veio a falecer 30 dias após o tratamento com hycanthone, ministrado na dose aproximada de 2,5 mg/kg por via intramuscular.

Este relato permite, por outro lado, se tecam considerações sobre o uso de anticoncepcional oral, antes do uso do hycanthone e suas possíveis, embora pouco prováveis, implicações na evolução desfavorável do caso.

*Observação clínica* — S. M. A. P., branca, casada, 20 anos, natural de Belo Horizonte e aí residente. Segundo relato de familiares, a paciente era portadora de esquistossomose, tendo sido contra-indicado o tratamento pelo hycanthone, em janeiro de 1971, por apresentar determinadas alterações em exames laboratoriais: TGO: 60 u; TGP: 40 u; bilirrubina total: 1,6 mg%; bilirrubina direta: 1,1 mg%. Em 8 de abril do mesmo ano, diante da normalidade dos exames, foi-lhe prescrito 1,45 ml de hycanthone, correspondendo a cerca de 2,5 mg/kg, por via intramuscular (paciente com 57 quilos). No mesmo dia, sete horas após a injeção, surgiram vômitos e, no dia seguinte, icterícia, astenia e hiporexia. Fez, então, uso de antibióticos e de "hepatoprotetores", sem remissão dos sintomas. No período compreendido entre 10 e 25 de abril, além do agravamento da sintomatologia inicial, surgiram febrícula, alterações psíquicas e obnubilação, que culminaram por determinar a internação da paciente.

Na história progressa, há registro de provável glomerulonefrite aos 9 anos de idade e de uso de anovulatório oral desde dezembro de 1970. Outro dado de interesse refere-se a histórico de provável "hepatite" em dois vizinhos, entre fins de 1970 e início de 1971.

O exame físico, na data da internação, mostrou paciente em postura passiva, com facies atípica, obnubilada, icterícia, com mucosas ressequidas e apresentando aranhas vasculares no tórax e no abdome. O abdome mostrava-se distendido, com sinais de ascite e com dores difusas à palpação profunda. A palpação do fígado e do baço encontrava-se prejudicada. Pulso: 140 b/m; Pressão arterial: 130 x 70 mmHg; temperatura axilar:

37°C. A evolução ulterior viu-se caracterizada pela deteriorização progressiva da consciência, pelas crises de agitação, hálito hepático, aumento da ascite, náuseas, vômitos, hematêmese e melena. Em 7 de maio, instalou-se parada respiratória seguida de óbito. Os exames laboratoriais demonstraram os seguintes resultados: 27-IV-71: TGO: 350 u; TGP: 390 u; Bilirrubina total: 27,0 mg%; Bilirrubina direta: 19,4 mg%; fosfatase alcalina: 2,3 u (Bodansky); hematológico: hemácias: 4.000.000/mm<sup>3</sup>; hemoglobina: 66% (11,2 g%); hematócrito: 40%; leucócitos: 12.000/mm<sup>3</sup>; bastonetes: 6%; neutrófilos: 89%; linfócitos: 6%; atividade de protrombina: 10%. 30-IV-71: TGO: 160 u; TGP: 180 u; bilirrubina total: 19,8 mg%; bilirrubina direta: 15,3 mg%; atividade de protrombina: 16%. 6-IV-71: atividade de protrombina: 35%; bilirrubina total: 20,3 mg%; bilirrubina direta: 17,2 mg%; uréia: 60 mg%; creatinina: 1,8 mg%; albumina: 3,0 g%; globulinas: 1,9 g%. A terapêutica prescrita, além dos cuidados gerais e lavagem intestinal, foi constituída por corticosteróides, antibiótico oral (kanamicina), hidrato de cloral, brometos, vit. K, plasma, albumina humana e manitol. Nos dias 28, 29 e 30 de abril recebeu terapêutica benzodiazepínica, por via intramuscular, que foi substituída, posteriormente, por hidrato de cloral e brometos.

#### EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO (PC-38.356)

Por recusa da família, foi realizada apenas a retirada de um fragmento de fígado, de forma triangular, medindo 4 x 4 cm. A superfície externa mostrava cápsula de Glisson levemente enrugada. O parênquima exibia cor amarela, com aparente subversão da arquitetura por traves conjuntivas com tendência a adquirir a forma anular em determinadas áreas.

O quadro histológico demonstrou existência de:

a) Esquistossomose hepática caracterizada por vários granulomas nos espaços portobiliares e na intimidade dos lóbulos, na fase de cura por fibrose. Os granulomas apresentavam cascas de ovos ou ovos parcialmente destruídos, envolvidas por conjuntivo fibroso

denso e lamelar, semelhantes a drusas de uma cebola, além de escassa reação exsudativa nas suas proximidades.

b) Fenômenos regressivos graves e extensos dos hepatócitos, atingindo de modo sistematizado, todos os lóbulos (degeneração albuminosa, degeneração hialina, necrose por esfacelo e por coagulação do citoplasma).

c) Infiltrado inflamatório sistematizado, moderado, predominantemente plasmocitário, intra e extra-lobular, independente da lesão granulomatosa.

d) Neoformação conjuntiva, aparentemente não muito antiga, intra e extra-lobular, com tendência, em determinadas áreas, a adquirir a forma anular. Esta neoformação envolve lóbulos inteiros, parte de lóbulos e grupos de células. Regeneração patológica intensa dos hepatócitos (numerosas células gigantes plurinucleadas com até de-

zenas de núcleos); várias lâminas de hepatócitos não intercaladas por sinusóides; escassa neoformação pseudobiliar. Subversão completa da arquitetura lobular, com alteração das vias de afluxo de sangue, especialmente em nível sinusoidal e de defluxo da bile (retenção intensa de pigmentos biliares nos hepatócitos e, especialmente, nos canaliculos biliares). Congestão discreta dos ramos portais e ausência de neoformação conjuntiva periportal sistematizada, característica da forma de Symmers (Figs. 1 a 5).

Em conclusão: trata-se de quadro grave de hepatite, onde predominam os fenômenos regressivos e, especialmente, as tentativas de regeneração dos hepatócitos, com subversão da arquitetura lobular normal. Os fenômenos inflamatórios e a neoformação conjuntiva são pouco pronunciados.

#### DISCUSSÃO

Encontram-se ainda pouco esclarecidos os diferentes tipos de reações ligadas à terapêu-

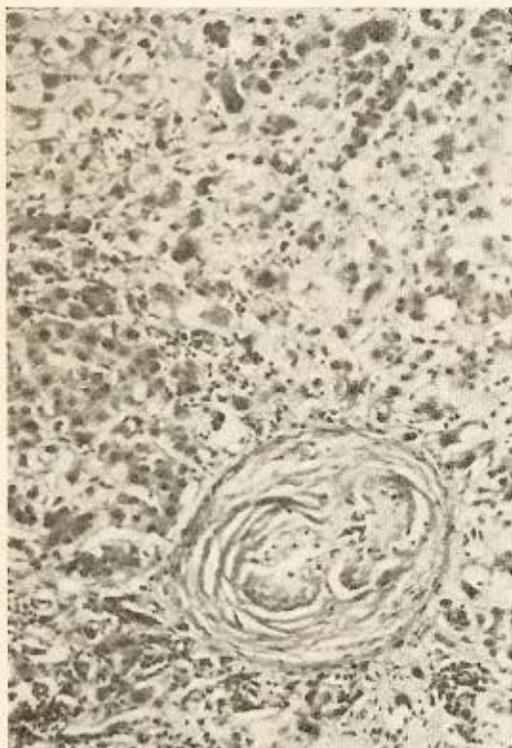


Fig. 1 — *Fígado*. Granuloma esquistossomótico em fase de cura por fibrose. Fenômenos regressivos intensos dos hepatócitos (necrose). Infiltrado inflamatório intralobular discreto. H.E. 2,5 x 8.

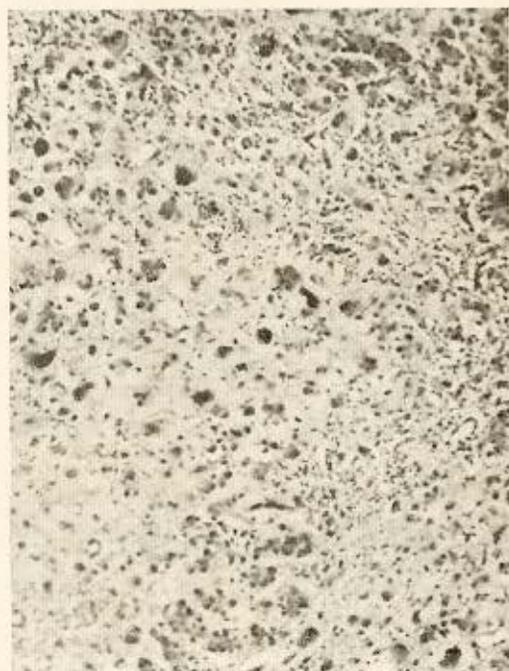


Fig. 2 — *Fígado*. Extensa área de necrose. Infiltrado inflamatório discreto. Hepatócitos em regeneração. H.E. 2,5 x 8.



Fig. 3 — *Fígado*. Esteatose, necrose e edema, com desorganização da arquitetura lobular. H.E. 6,3 x 8.

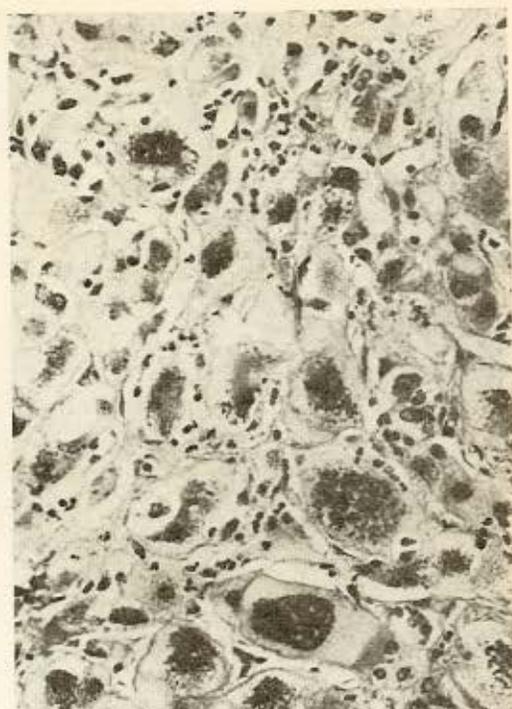


Fig. 4 — *Fígado*. Regeneração patológica intensa, com formação de hepatócitos gigantes. H.E. 2,5 x 8.

tica pelo hycanthone. É provável que vários fatores, isolados ou concomitantes, possam ser responsabilizados. Além do estado de sensibilidade do organismo ao medicamento, não se pode excluir a ação de um complexo de estímulos no comando dessas reações. Estes mecanismos, entretanto, são difíceis de análise e somente a partir da divulgação de novos casos, poderá, no futuro, proporcionar dados mais concretos sobre o assunto.

Quer nos parecer, entretanto, que à luz dos conhecimentos atuais pode-se admitir que os efeitos colaterais observados após a terapêutica com o hycanthone devam estar relacionados aos seguintes fatores:

1) Ao próprio hycanthone que, em determinados indivíduos sensíveis à droga, pode provocar uma sintomatologia leve ou exuberante, não se excluindo a ocorrência de óbito. Dentro deste conceito enquadra-se o caso descrito por MARINHO & col.<sup>9</sup>, em que ficou estabelecida uma relação direta entre causa

(tratamento) e efeito (atrofia amarela aguda do fígado);

2) À intensidade da infecção, com possibilidade de liberação repetida de grande quantidade de antígenos oriundos dos vermes e dos ovos mortos. Neste particular era de esperar que os parafeitos fossem particularmente graves no decurso da forma tóxêmica, em que é intensa a liberação antígenoica, decorrente da morte de ovos e de vermes pela terapêutica específica; todavia, tanto nossa experiência pessoal (NEVES & col.<sup>12</sup>) como a de outros pesquisadores mineiros (OLIVEIRA & col.<sup>13</sup>) mostram, por vezes, resultados terapêuticos notáveis com um mínimo de efeitos colaterais.

3) À forma anátomo-clínica da esquistossomose. É possível que a resposta terapêutica, assim como os efeitos colaterais ao hycanthone variem nas diversas formas da helmintíase, por se definirem elas pelo somatório de fatores, dentre os quais a hiper-

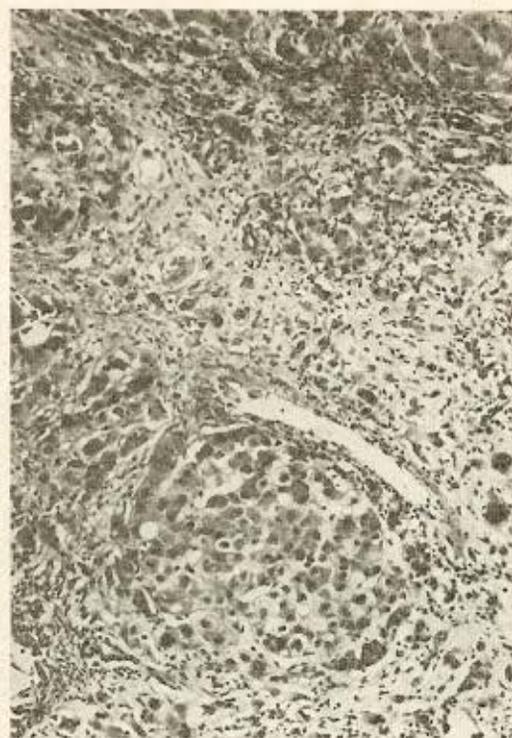


Fig. 5 — *Fígado*. Infiltrado inflamatório moderado. Fibrose com tendência a invadir lóbulos e a insular grupos de hepatócitos. Nódulo hiperplásico regenerativo. H.E. 2,5 x 8.

sensibilidade parece ser decisiva. Não sabemos até em que ponto o estado de hipersensibilidade à própria infecção ou às lesões por esta provocada possam contribuir para o desencadeamento de reações medicamentosas indesejáveis;

4) Ao uso de medicamentos prévios com capacidade de provocar lesões orgânicas conhecidas e que, de certa maneira, poderiam alterar o modo de reagir do organismo. Trata-se de ponto ainda muito obscuro e ignoramos se, de fato, isto ocorre;

5) Finalmente, não se pode desconsiderar a possibilidade de que indivíduos portadores de certas lesões orgânicas prévias, especialmente hepáticas — não diretamente produzidas pela esquistossomose, mas por outros agentes — possam propiciar o desencadeamento dessas reações. Este aspecto se nos afigura de suma importância para a deci-

são do médico em tratar ou não a helmintíase. Embora não estejamos em condições de responder a esta questão, é provável que as hepatopatias venham a ser agravadas pela terapêutica com o hycanthone, com o risco, inclusive, de vida.

O caso em estudo apresenta alguns dados importantes à discussão: a) a existência de leves alterações funcionais hepáticas, 4 meses antes (janeiro/1971) da instituição da terapêutica pelo hycanthone, revelada pelos exames complementares (TGO: 60 u, TGP: 40 u; bilirrubina total: 1,6 mg%; bilirrubina direta: 1,1 mg%); b) o uso de anovulatório oral, iniciado um mês antes (dezembro/1971) dos exames laboratoriais haverem contra-indicado a terapêutica anti-esquistossomótica, e mantido até às vésperas do tratamento pelo hycanthone; c) o fato epidemiológico de ocorrência de "hepatite" em dois vizinhos entre fins de 1970 e início de 1971, coincidindo esta última data com a verificação de alterações funcionais hepáticas denunciadas pelo laboratório; d) a aparente normalização das mesmas provas funcionais hepáticas, quando foi iniciado o tratamento esquistossomicida (abril/1971).

Este caso difere do descrito por MARINHO & col.<sup>9</sup> pela evolução mais longa e por apresentar, na história progressa, fatos que poderiam ser incriminados como agravantes ou coadjuvantes das reações colaterais graves assinaladas no pós-tratamento.

Além das lesões hepáticas crônicas e antigas provocadas pela infecção esquistossomótica (granulomas em fase de cura por fibrose), verificou-se a existência de hepatite tóxica grave, principal responsável pelo êxito letal. Ao chamarmos a atenção para as alterações das provas funcionais hepáticas — que pre-existiram e contra-indicaram a terapêutica anti-esquistossomótica — dúvidas pertinentes nos ocorrem quanto à probabilidade de elas definirem o curso de um quadro clínico oligossintomático de hepatite a vírus. Na impossibilidade de afirmarmos sua existência, à luz dos dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais disponíveis, também não vemos como excluí-la de cogitação. Ao que tudo indica, as alterações assinaladas pelo laboratório não deveriam ser incriminadas à esquistossomose, haja vista a sua normaliza-

ção em época que precedeu a instituição da terapêutica pelo hycanthone.

Importante se nos afigura discutir o outro fato e que se refere ao uso de anticoncepcional oral por período de um mês, que antecedeu a verificação das provas laboratoriais indicativas de alteração funcional hepática. Sabe-se que os progestágenos podem provocar um quadro de colestase intra-hepática semelhante à colestase recorrente da gravidez. Os estudos anátomo-patológicos realizados nestes casos<sup>1, 3, 4, 6, 7, 12, 16, 19, 20, 21</sup> demonstram, entretanto, serem as lesões reversíveis e caracterizadas por: colestase de intensidade variável, assumindo mais frequentemente caráter focal e irregular, embora em alguns casos seja intensa e difusa; os canaliculos biliares são normais, na grande maioria dos casos, podendo, entretanto, apresentar dilatação discreta e moderada; a necrose dos hepatócitos, se presente, ocorre quase que exclusivamente nas áreas de estase biliar, sendo mínima ou ausente em outras zonas; o processo inflamatório, quando existente, é desprezível, o mesmo sucedendo à proliferação conjuntiva.

No fragmento hepático examinado, não pudemos, com segurança, estabelecer a existência ou não de lesões prévias determinadas pelo progestágeno ou pela hepatite vírica questionável; se acaso existiam, não conseguimos distingui-las das lesões graves, difusas e sistematizadas, responsáveis pelo óbito. Na literatura consultada não encontramos qualquer referência sobre quadro de hepatite tóxica tão intensa, como a aqui descrita, em pacientes que fazem uso de anticoncepcional. Este fato, aliado à semelhança entre as alterações descritas por MARINHO & col.<sup>9</sup>, e os aqui encontrados levam-nos a admitir que, caso tenha havido participação do anticoncepcional oral na gênese das lesões, esta deve ter sido mínima. De qualquer forma, porém, talvez fosse prudente — até que surjam provas em contrário — recomendar muita cautela e exatíssima vigilância sobre a integridade funcional do fígado, ao se prescrever o hycanthone a esquistossomóticos que estejam em uso de anovulatórios. Repetimos não ser nosso intento imputar ao progestágeno a causa primeira das lesões tóxicas hepáticas que, a nosso ver, foram desencadea-

das pelo hycanthone. Por outro lado, é razoável admitir-se que as lesões anteriores ao tratamento possam, de um modo ou de outro, ter contribuído para a gravidade do processo.

Devemos acrescentar, ainda, que durante o tratamento da insuficiência hepática desencadeada pelo hycanthone, foram usados outros medicamentos: dose única de clorpromazina, no 5.º dia de evolução e de benzodiazepínicos, cujo emprego foi tardio, ou seja, nos dias que antecederam o óbito. Dificilmente, portanto, teriam tais drogas participado no agravamento das lesões hepáticas. A possível glomerulonefrite, ocorrida aos 9 anos de idade, provavelmente nada tenha a ver com o fato ora descrito. Quando muito, pode significar uma condição de hipersensibilidade da paciente.

#### SUMMARY

*Post-treatment hepatopathy caused by hycanthone in mansoni schistosomiasis. II — Report of a case of death after 30 days of treatment*

The Authors describe both clinically and anatomopathologically a case of hepatic schistosomiasis which evolved to hepatic failure and death 30 days after the specific treatment conducted with hycanthone. The clinical symptomatology started 7 hours after the injection of 1.45 ml (2.5 mg per body weight) of the drug with nausea and vomiting, followed by jaundice, weakness, lassitude, abdominal distension, ascitis, hematemesis, melena, coma, and death. The histopathology of liver demonstrated the following: a) severe toxic hepatitis characterized by intense hepatocytic regressive phenomena and attempt of regeneration of hepatic cells with subversion of lobular architecture; b) less intense inflammatory phenomena and fibrous tissue neoformation.

The Authors point out the importance of some particular factors which could be responsible, in one way or another, for the severity of the observed toxic hepatitis. Among the collected data, the use of contraceptive drug previously to antischistosomal

therapy was considered as a predisponent factor to toxic hepatitis break-down. On the other hand, based on epidemiological findings, it was impossible to establish the responsibility of a questionable viral hepatitis as the cause of parenchymatous damage before the use of the schistosomicidal drug, hycanthone.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRANDÃO, A. B. M. & LIMA, J. P. — Colestase intra-hepática da gravidez. *Rev. A.M.B.* 15:489-492, 1969.
2. CUNHA, S. S. — *Tratamento da Esquistossomose (in Esquistossomose Mansoni. Ed. Universidade de São Paulo, pp. 362-363, 1970).*
3. GUTTMACHER, S. — Contraceptive problems. *Postgrad. Med.* 41:233-236, 1967.
4. HAEMMERLI, U. P. & WYSS, J. J. — Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy. Report of six cases and review of the literature. *Medicine* 46:269-271, 1967.
5. KATZ, N. & PELLEGRINO, J. — Ensaio laboratorial e clínico com o Hycanthone novo esquistossomicida. *Rev. Soc. Brasil. Med. trop.* 1:219-230, 1967.
6. KATZ, N.; VELASCO, M. & REYES, H. — Jaundice during treatment with oral contraceptives (abstract). *Gastroenterology* 50: 853, 1966.
7. LARSON, U. & STERNRAM, U. — Jaundice during treatment with oral contraceptive agents. *JAMA* 198:422-426, 1965.
8. MARANHÃO, M. F. C.; LACERDA Jr., F. S.; GEMINIANI, H. & BARANSKI, M. C. — Alterações eletrocardiográficas determinadas pelo Hycanthone. *Sinopse de Cardiologia* Ano 2, p. 12, 1972.
9. MARINHO, R. P. M.; GODOY, P.; RASO, P. & NEVES, J. — Estudo anátomo-clínico de alterações hepáticas após emprego do Hycanthone (Etrenol). Relato de um caso de óbito e outro de evolução benigna. *Comunicação ao VIII Congresso da Soc. Brasil. Med. Trop.*, Belo Horizonte, fevereiro, 1972.
10. MEDEIROS, J. L.; LAURENTYS, L. L.; NUNES, A.; ALVES FILHO, N. & BOUCINHAS, F. — Hepatopatia por Hycanthone. *Comunicação ao VIII Congresso da Soc. Brasil. Med. Trop.*, Belo Horizonte, fevereiro, 1972.
11. MENDONÇA, J. S.; AMATO NETO, V.; LEVY, C. J. & FILHO, J. M. — Observações sobre o tratamento da esquistossomose mansoni por meio do Hycanthone, usado em dose única, por via intramuscular. *Rev. Méd. IAMSPE* 3:131-133, 1970.
12. NEVES, J.; MARINHO, R. P.; ARAUJO, P. K. A. & RASO, P. — Forma toxêmica da esquistossomose mansoni: Relato de um caso de tipo pseudocolérico tratado com Hycanthone. *Rev. Brasil. Pesquisas Méd. Biol.* 5:91-100, 1972.
13. OCKNER, R. & DAVIDSON, C. S. — Hepatic effects of oral contraceptives. *New Eng. J. Med.* 276:331-334, 1967.
14. OLIVEIRA, C. S.; CHAMONE, D. A. F.; LEMOS, M. S.; MELO, J. R. C.; ZEITUNE, J. M. R.; COSTA, W. O. P. & CANGUSSU, W. A. — Ensaio terapêuticos com Hycanthone administrado por via intramuscular na esquistossomose mansoni humana. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 11:130-139, 1969.
15. OLIVEIRA, C. S.; ZEITUNE, J. M. R.; CHAMONE, D. A. F.; MELO, J. R. C. & SALGADO, J. A. — Tratamento de casos agudos de esquistossomose mansoni com Hycanthone. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 13:202-212, 1971.
16. ORELLANA-ALCALDE, J. M. & DOMINGUEZ, J. P. — Jaundice and oral contraceptive drugs. *Lancet* 2:1278-1280, 1966.
17. RON-PEDRIQUE, M. & SANZ, M. — Tratamiento de la bilharziosis con una sola dosis de Hycanthone. *GEN* 24:379-386, 1970.
18. SALGADO, J. A.; VELOSO, C.; OLIVEIRA, C. A.; CHAMONE, D. A. F.; LEMOS, M. S.; KATZ, N. & PELLEGRINO, J. — Alterações eletrocardiográficas observadas em pacientes com esquistossomose mansoni tratados com derivado hidroximetílico do miracil D (Hycanthone). *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 10:312-315, 1968.
19. SAN JUAN, F. — A "Pílula" e o Fígado. *Trib. Med.* 14:81-84, 1971.
20. SCHAFFNER, F. F. — The effect of oral contraceptives on the liver. *JAMA* 198:155-158, 1966.
21. THULIN, K. E. & NERMARK, J. — Seven cases of jaundice in women taking oral contraceptives. *Anovlar. Brit. Med. J.* 1: 584-596, 1966.

Recebido para publicação em 19/6/1973.